

1. 標題ページ

治験の標題	発作寛解期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験
被験薬名	L-アルギニン経口製剤 (治験薬コード: AJA030)
治験対象集団	過去に脳卒中様発作症状を発現したことがある mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) 患者
治験デザイン	対照群のない多施設共同オープンラベル試験
治験実施計画書識別コード	IIS-MELAS002
開発のフェーズ	第Ⅲ相試験
治験開始日	2009年3月2日 (最初の被験者の組入れ日)
治験の早期中止	なし
治験終了日	2011年6月30日 (最終の被験者の完了日)
治験調整医師	久留米大学病院 小児科 教授 古賀靖敏 久留米大学病院 小児科 助教 片山幸樹 国立成育医療研究センター 研究所 社会・臨床研究センター 開発企画部 臨床試験推進室長 中村秀文
GCP 遵守の陳述	本治験はヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準を遵守して実施され、必須文書は適切に保管されている。
報告書 1.1 案作成日	2015年12月15日

治験調整医師の署名

所属: _____

氏名: _____

日付: 西暦 2015 年 月 日

2. 概要

治験の標題： 発作寛解期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験	
実施医療機関：久留米大学病院 小児科他，合計 10 施設	
公表文献：なし	
治験期間： (最初の被験者の組入れ日) 2009 年 3 月 2 日 (最後の被験者の完了日) 2011 年 6 月 30 日	開発のフェーズ： 第 III 相
目的： 過去に脳卒中様発作症状を発現したことのある mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) 患者を対象として L-アルギニン経口製剤を投与し，有効性及び安全性を評価することを試験の目的とした。	
治験方法： 過去に脳卒中様発作症状を発現したことのある MELAS 患者を対象として，L-アルギニン経口製剤を 96 週間経口投与し，有効性及び安全性を評価する（対照群のない多施設共同オープンラベル試験）。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：12 名 解析時：13 名（有効性の解析対象），15 名（安全性の解析対象）	
診断及び主要な組入れ基準： 以下の基準をすべて満たす MELAS 患者を本試験の対象とした。 1) 過去 2 年間に脳卒中様発作を発現したことがある患者 2) 3243 変異（ミトコンドリア DNA の A3243G）を有する患者 3) 過去に L-アルギニン経口製剤で治療されたことのない患者 4) 卒中様臨床所見の判定が可能な患者 MELAS の診断は，平成 17 年 3 月に厚生労働科学研究費小児疾患臨床研究事業が作成した基準に従った。	
被験薬，用量及び投与方法： L-アルギニン経口製剤（顆粒剤）を 1 日 3 回（毎食後），96 週間経口投与した。投与量は「顆粒剤として 0.3 g/kg/day」を基本とし，これを 1 日 3 回に分け，毎食後に投与した。ただし，内服後 2 時間の血漿中アルギニン濃度を測定し，血漿中アルギニン濃度 100 μmol/L を維持できるよう，顆粒剤として 0.026～0.5 g/kg/day の範囲で投与量を調節した。	
治療期間： 96 週間	
対照薬，用量及び投与方法： なし	

評価基準**有効性：**

有効性の主要評価項目は MELAS ストロークスケールとした。有効性の副次評価項目は、「ミトコンドリア病重症度スコア」「治験薬投与開始後最初の発作が発現するまでの時間 (time to first event)」「片頭痛の重症度スコア」とした。

安全性：

有害事象，臨床検査値の変化，バイタルサインの変化から評価した。

統計手法：**主解析**

治験薬投与開始後の MELAS ストロークスケールの変化量を同一被験者の投与開始前の変化量と比較することによって有効性を評価した。MELAS ストロークスケールの変化量は以下の手順で算出し、1 標本 Wilcoxon 検定 (Wilcoxon 符号付き順位検定) を行った (有意水準=片側 5%)。

1) ヒストリカル変化量 δ_0 (点/年)

試験開始前 1 年間のデータが得られた被験者では、「試験開始時のスケールー試験開始前 1 年のスケール」をヒストリカル変化量とした。試験開始前のデータが 1 年未満しか得られない被験者に対しては、「(試験開始時のスケールー試験開始前のスケール) / 観察期間 (年)」の計算式を用いて、1 年あたりの変化量に基準化した。

2) 試験中の変化量 δ_1 (点/年)

「(試験開始後 1 年のスケールー試験開始時のスケール) / 1 年」を試験中の変化量とした。

副次評価項目の解析

MELAS ストロークスケール，ミトコンドリア病重症度スコア，片頭痛の重症度スコアについては，治験薬投与開始後 2 年間及びヒストリカルデータの変化量の傾きをそれぞれ被験者ごとに算出し，1 標本 Wilcoxon 検定を行った。Time to first event については，1 標本 Wilcoxon 検定を用いて，同一被験者内の「試験開始前の発作間の時間」と「投与開始後最初の発作が発現するまでの時間」を比較した。さらに，試験終了後に解析を追加し，脳卒中様発作の発生率 (発作回数/人年) の投与前後の比を算出するとともに，「試験開始直近の発作から試験開始までの間隔」と「投与開始から最初の発作が発現するまでの間隔」を同一被験者内で比較した。

被験者の内訳：

本試験には 15 名が組み入れられ，全被験者に治験薬が投与された。このうち 3 名は試験を中止し，12 名が試験を完了した。3 名の中止理由は「てんかん発作の頻度増加」「肺炎の併発・原疾患の進行」「有効性が不明・他の治療開始・薬物過敏症への影響が否定できない」であった。

データの取扱い：

15 名のうち，対象外疾患 (Leigh 脳症) であることが確認された 1 名及び試験再開時に同意を取得しなかった 1 名の合計 2 名は，Full Analysis Set (FAS) 及び Per Protocol Set (PPS) から除外された。残る 13 名のうち 4 名は FAS のみ採用となり，PPS からは除外された。安全性の解析には治験薬が投与された 15 名がすべて採用された。

有効性の結果：

MELAS ストロークスケール、ミトコンドリア病重症度スコア及び片頭痛の重症度スコアに関しては、試験開始前のデータが十分に記録されていなかったため、治験薬投与前後の比較からL-アルギニン経口製剤の有効性を検証することはできなかった。

次に、time to first event の解析では、①MELAS と診断された日以降の発作を採用した解析、②診断日の 60 日前以降の発作を採用した解析を実施した。これは、治験実施計画書では、治験薬投与開始前 2 年以内に MELAS が発症した場合に、どの時点から発作を採用するのかを規定していなかったためである。その結果、診断日以降の発作を採用した解析では、投与開始前の発作間隔の中央値（範囲）は 19（16～415）日であったのに対して、投与開始後最初の発作が発現するまでの時間の中央値（範囲）は 176（161～391）日で、投与開始後の間隔のほうが長かった。診断日の 60 日前以降の発作を採用した解析でも、投与開始前及び投与開始後の間隔の中央値（範囲）はそれぞれ 16（1～415）、176（91～561）日で、投与開始後の間隔のほうが長かった。ただし、いずれの解析でも統計学的有意差は認められなかった（それぞれ $P=0.2500$, $P=0.0625$ 。片側検定）。

なお、FAS に採用された 13 名のうち 5 名では、投与開始後に発作が 1 度も発現しなかった。これら 5 名の投与後のデータは欠測値として扱われたため、time to first event の解析対象は 3 名（診断日以降の発作を採用）及び 5 名（診断日の 60 日前以降の発作を採用）となった。参考までに、投与開始後に発作が発現しなかった場合を打ち切りと扱って Kaplan-Meier 曲線を算出すると、解析対象は 13 名となり、最初の発作が発現するまでの時間の中央値は 397 日であった。

発作発生率比の解析では、診断日以降の発作を採用した場合、診断日の 60 日前以降の発作を採用した場合のいずれでも、発生率比（投与後／投与前）が 1 を下回り、投与後に発生率が低下することが示された（診断日以降の発作を採用した場合：発生率比＝0.84, 95%両側信頼区間 0.52～1.36, 診断日の 60 日前以降の発作を採用した場合：発生率比＝0.57, 95%両側信頼区間 0.37～0.86）。

「試験開始直近の発作から試験開始までの間隔」と「投与開始から最初の発作が発現するまでの間隔」を比較した解析では、診断日以降の発作を採用した場合、診断日の 60 日前以降の発作を採用した場合のいずれでも、発作間隔の中央値は投与開始後のほうが長かった。ただし、いずれの解析でも統計学的有意差は認められなかった（それぞれ $P=0.2691$, $P=0.0814$ 。両側検定）。なお、治験薬の投与期間中に死亡した被験者はいなかった。

安全性の結果：

L-アルギニン経口製剤の忍容性は良好で、治験薬が投与された 15 名中 12 名は約 2 年間の服薬を完了した。有害事象は 15 名すべてに発現した。最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎で、10 名（66.7%）に認められたが、これらはすべて偶発症と判定され、治験薬との関連性が否定された。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。高度と判定された有害事象は 3 名に 7 件発現し、その内訳は、薬物過敏症・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加・アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加・血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加（同一被験者に発現）、代謝性アシドーシス・不整脈（同一被験者に発現）、腸の軸捻転であった。これら 7 件はすべて重篤な有害事象として扱われた。このうち、薬物過敏症は併用薬によるもの、代謝性アシドーシス及び不整脈は高 K 血症によるものとそれぞれ判定され、治験薬との関連性が否定された。

考察及び結論：

MELAS ストロークスケール、ミトコンドリア病重症度スコア及び片頭痛の重症度スコアの解析結果からは、L-アルギニン経口製剤の有効性を検証することができなかった。これは、試験開始前の自覚症状等が十分に記録されていなかったことが原因と考えられる。

一方、試験開始前の脳卒中様発作の発現時期は全被験者で確認することができた。これは、脳卒中様発作が発現すると、入院下での処置が必要となるためである。したがって、入院時期や入院理由に関する記録を確認すれば、発作の発現時期を特定することができ、発作に関する解析では、治験薬の投与前後を同じ精度で比較することが可能であった。

その結果、time to first event の解析では、投与開始後の発作間隔が投与開始前よりも長いことが示された。ただし、この解析では、投与開始後に発作が1度も発現しなかった5名の投与後のデータを「欠測値」として扱ったため、十分な解析対象者数を得ることができなかった。

また、試験終了後に追加した解析のうち、発作発生率比の解析からは、投与開始後に発作の発生率が低下すること、「試験開始直近の発作から試験開始までの間隔」と「投与開始から最初の発作が発現するまでの間隔」を比較した解析からは、投与開始後に発作間隔が延長することがそれぞれ示された。

以上のように、time to first event の解析を含めて、発作に関する解析からは投与開始後の発作間隔の延長及び発生率の低下が一貫して示された。これらの結果はL-アルギニン経口製剤の有効性を示唆するものと考えられる。また、MELAS は進行性の疾患で、2003～2008年に実施された国内のコホート研究では、MELAS と診断された患者の約20%が追跡期間中に死亡している。本試験では、約2年間に及ぶ投与期間中に死亡した被験者がおらず、このこともL-アルギニン経口製剤の有効性を示唆する所見と考えられた。

次に、L-アルギニン経口製剤の忍容性は良好であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、治験薬との関連性が否定できなかった高度の有害事象はAST増加・ALT増加・血中CK増加、腸の軸捻転であった。このうち、腸の軸捻転は原疾患に起因して生じた可能性が考えられた。残るAST増加・ALT増加・血中CK増加は治験薬の投与中止によって軽快しており、対処可能な有害事象であった。したがって、これらの臨床検査値異常に注意すれば、本剤を長期間にわたって投与することは可能と判断した。